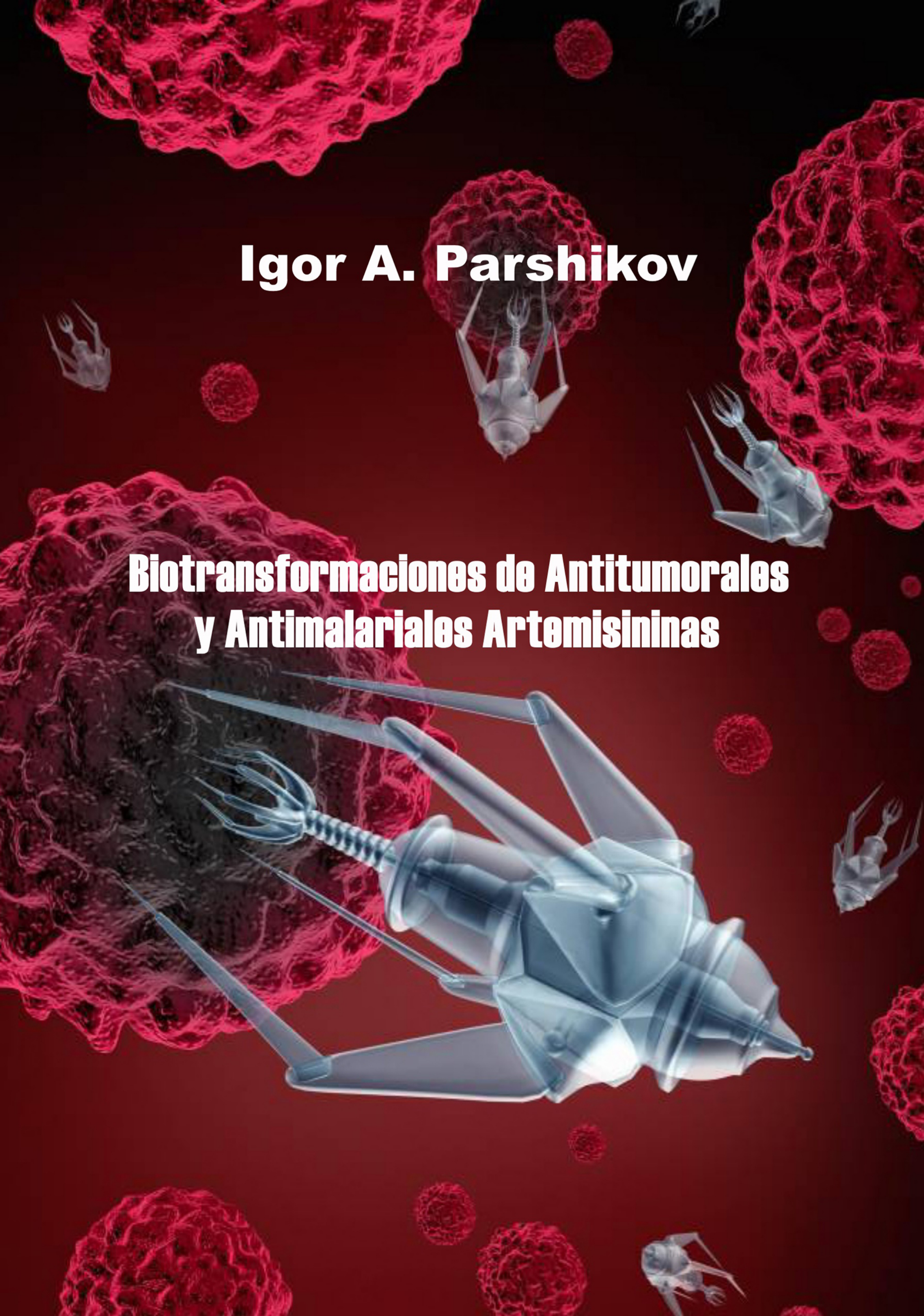

Igor A. Parshikov
Biotransformaciones de Antitumorales
y Antimalariales Artemisininas

Igor A. Parshikov

Biotransformaciones de Antitumorales y Antimalariales Artemisininas

Primedia E-launch LLC

Dallas, 2019

Revisores:

Dr. Oleg V. Kaluzhin

Dr. Evgeny I. Zaraisky

Recomendado para publicación por el Consejo Académico del Instituto de Mecánica Aplicada, Rusa Academia de Ciencias

Igor A. Parshikov. Biotransformaciones de Antitumorales y Antimalariales Artemisininas. – Dallas: Primedia E-launch LLC, 2019. − 30 p.

Este libro describe ejemplos del uso de tecnologías microbianas para la preparación de derivados de artemisininas. Se consideran algunos ejemplos de la formación de diversos metabolitos en función de la composición del medio nutriente. La producción de nuevos derivados de artemisininas con mayor actividad antipalúdica y antitumoral es una tarea de investigación importante en el campo de la biotecnología microbiana y la química médica.

ISBN 978-1-64713-017-6

Introducción

La transformación de compuestos orgánicos por cultivos microbianos ha sido de gran interés para las industrias farmacéutica, química y alimentaria debido a las numerosas ventajas en comparación con la síntesis química (Pandey y otros, 2000; Parshikov, 2015; Parshikov, 2016a,b).

La artemisinina (qinghaosu) es un producto natural derivado de la hierba medicinal *Artemisia annua*, que se ha utilizado durante mucho tiempo en la medicina tradicional china para el tratamiento de la fiebre. Se ha obtenido una serie de medicamentos antipalúdicos potentes a partir de la artemisinina. (Ho y otros, 2014). Sin embargo, informes recientes muestran que la artemisinina también tiene una actividad anticancerígena efectiva (Ho y otros, 2014; Das, 2015). La artemisinina y sus derivados muestran una alta actividad anticancerígena con líneas de células cancerosas sensibles a los medicamentos y resistentes a los medicamentos (Das, 2015). Sin embargo, a pesar de la eficacia de la artemisinina, sigue habiendo problemas con su baja solubilidad en agua, lo que dificulta la creación de una forma de dosificación oral efectiva (Balducci y otros, 2013) y con efectos secundarios asociados con lesiones en el tronco

cerebral en dosis altas en animales experimentales (Genovese y Newman, 2008). Estos problemas nos obligan a buscar nuevos y efectivos derivados de la artemisinina.

La artemisinina y sus derivados son fármacos útiles y eficaces contra la mayoría de las cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina (Klayman, 1985). Sin embargo, los problemas asociados con la artemisinina, incluida la baja solubilidad en agua e incluso en aceite (Luo y Shen, 1987; Hien y White, 1993; Vroman y otros, 1999), han llevado a los científicos a buscar nuevos derivados de la artemisinina. Se ha informado que algunos de estos medicamentos derivados de la artemisinina son neurotóxicos para los animales cuando se inyectan (Vroman y otros, 1999; Gordi y Lepist, 2004; Liao, 2009; Medhi y otros, 2009; Mannan y otros, 2010). También hay evidencia de toxicidad reproductiva de los derivados de la artemisinina en dosis altas en animales (Medhi y otros, 2009; Clark, 2012). Aumento de la resistencia de los parásitos de la malaria a los fármacos utilizados actualmente, incluida la resistencia de *P. vivax* a la cloroquina y la primaquina en partes de Nueva Guinea, Asia y África (Price y otros, 2011) y la resistencia de *P. falciparum* a la artemisinina en Camboya occidental,

Tailandia oriental. y algunas áreas cercanas (Noedl y otros, 2008; Wongsrichanalai y Meshnick, 2008; Dondorp y otros, 2010; O'Brien y otros, 2011), es otra razón importante para desarrollar nuevos medicamentos antipalúdicos.

Algunos análogos de la artemisinina pueden obtenerse mediante procesos semisintéticos; por ejemplo, la artemisinina se puede reducir químicamente fácilmente a la dihidroartemisinina más eficaz, pero neurotóxica (Klayman, 1985; Vroman y otros, 1999; Avery y otros, 2002). Otros cambios estructurales en la artemisinina siguen siendo un desafío para los químicos debido a la dificultad de introducir grupos funcionales específicos mediante métodos sintéticos convencionales.

Muchos microorganismos, especialmente ciertos hongos, tienen la capacidad de transformar los terpenoides de forma regioselectiva y estereoselectiva (Sutherland, 2004; Parshikov, 2016). En este libro se describen algunas de las diversas modificaciones que se pueden esperar del uso de microorganismos para la transformación de las artemisinas. Los mecanismos bioquímicos apenas se han investigado, pero parece probable que los citocromos P-450 y quizás las dioxigenasas estén involucrados en muchas de las

transformaciones (Martin y otros, 2008; Krings y otros, 2009). Esperamos que nuevos desarrollos en la biotecnología microbiana, incluido el descubrimiento de nuevas cepas con sistemas enzimáticos únicos para la transformación de las artemisinas, puedan hacer posible obtener una variedad de medicamentos más nuevos y más útiles de los disponibles en la actualidad.

Muy a menudo, la cantidad de productos de transformación y su estructura química dependen de la composición del medio para el cultivo de microorganismos. Algunos ejemplos que consideraremos en este libro.

1. Transformación de la artemisinina

La artemisinina (**I**) es el sesquiterpenoide antimalárico más importante que se obtiene de las plantas (Klayman, 1985; Luo y Shen, 1987; Liao, 2009), aunque se han descrito varias otras (Elmarakby y otros, 1987; Chaturvedi y otros, 2010; Rustaiyan y otros, 2011). La biotransformación de la artemisina se ha visto favorecida por estudios de QSAR (relaciones cuantitativas estructura-actividad), que sugieren modificaciones de la artemisina que probablemente aumenten la actividad antimalárica (Avery y otros, 2002). Aunque muchas biotransformaciones terpenoides producen metabolitos con menos actividad antipalúdica, los productos pueden ser útiles para modificaciones posteriores (Liu y otros, 2006). Ocasionalmente, los compuestos inactivos pueden transformarse en metabolitos activos por procesos microbianos (Musharraf y otros, 2010).

La bacteria *Nocardia corallina* ATCC 19070 en medio de dextrosa, peptona y de extracto levadura en 14 días transformó la artemisinina en desoxartemisinina (**II**, rendimiento del 24%), que carece de actividad antimalárica (Lee y otros, 1989). Los cultivos de *Aspergillus flavus* en caldo de dextrosa Sabouraud en 48 h transformaron la

artemisinina en desoxartemisinina (**II**) con un rendimiento del 30,5% (Srivastava y otros, 2009):

I **II**

El hongo *Cunninghamella elegans* ATCC 9245 en medio de malta extracto, sacarosa y peptona (medio verdadero, ver por referencia Parshikov y otros, 2006) transformó la artemisinina en cuatro derivados hidroxilados diferentes, 7β-hidroxi-9α-artemisinina (**III**, rendimiento del 6,0%). 4α-hidroxidesoxartemisinina (**IV**, rendimiento del 5,4%), 7β-hidroxiartemisinina (**V**, rendimiento del 21,0%) y 6β-hidroxiartemisinina (**VI**, rendimiento del 6,5%). El producto 7β- hidroxiartemisinina (**V**), que no se puede producir químicamente, es valioso para la síntesis adicional

de compuestos antipalúdicos candidatos (Parshikov y otros, 2004a):

III **IV**

V **VI**

En la publicación Parshikov y otros, 2004a se describió accidentalmente el medio de dextrosa Sabouraud y, como resultado, el experimento a gran escala en un fermentador no tuvo éxito.

La misma cepa *Cunninghamella elegans* ATCC 9245 (Zhan y otros, 2017) en Sabouraud dextrose brothin durante 14 días transforma la artemisinina (**I**) en cuatro productos que fueron identificados como 6β- hidroxiartemisinina (**VI**),

7α- hidroxiartemisinina (**V**), y 6β, 7α-dihidroxi-artemisinina (**VIII**). El producto (**VIII**) es un compuesto novedoso y se informó por primera vez (Zhan y otros, 2017):

VII **VIII**

Hongos *Aspergillus niger* VKM F-1119 en extracto de malta, sacarosa y peptona, transforma la artemisinina en 5β-hidroxitemisinina (**IX**, rendimiento del 80%) y 7β-hidroxiartemisinina (**V**, rendimiento del 19%) (Parshikov y otros, 2006):

IX

Posteriormente, se informó sobre otros metabolitos de la artemisinina (**I**) obtenidos con la misma cepa VKM F-1119 de *Aspergillus niger* (Zhan y otros, 2015) en medio de extracto de malta, sacarosa, peptona que parece imposible. Probablemente, la cepa *Aspergillus niger* VKM F-1119 se mantuvo durante mucho tiempo en el laboratorio de Olemiss (Inclinaciones secas en la mesa de trabajo de 2006 a 2015) y, como resultado, se infectó (Zhan y otros, 2015). Los microbiólogos calificados también deberían participar en ese trabajo.

Tres cepas de *Umbelopsis ramanniana* (*Mucor ramannianus*) en medio de malta extracto, sacarosa y peptona, transforma la artemisinina en 14 días a 7β-hidroxitemisinina (**V**, rendimiento 51-88%), 6β-hidroxitemisinina (**VI**, rendimiento 1–51%) y otros dos isómeros (Parshikov y otros, 2005).

Basidiomicetos de podredumbre blanca *Pycnoporus sanguineus* y *Funalia trogii* en medio de extracto de malta, sacarosa y peptona, transforma la artemisinina en 14 días a 5β- hidroxiartemisinina (**IX**, rendimiento 92.1%) y 7β-hidroxiartemisinina (**V**, rendimiento 89.7%) (Parshikov y otros, 2018)

Penicillium chrysogenum ATCC 9480 en medio de dextrosa, de peptona y de extracto de levadura transformó la artemisinina en dos compuestos inactivos, la desoxartemisinina (**II**, rendimiento del 1,0%) y la 4α-hidroxidesoxartemisinina (**IV**, rendimiento del 3,6%) en 13 días (Lee y otros, 1989). *Cunninghamella echinulata* AS 3.3400 y *Aspergillus niger* AS 3.795 en medio de papa en cuatro días transformaron la artemisinina en 6β-hidroxiartemisinina (**VI**, rendimiento 50%) y 4α-hidroxidesoxartemisinina (**IV**, rendimiento 15%), respectivamente (Zhan y otros, 2002a), y *Mucor polymorphosporus* AS 3.3443 en medio de papa produjo 7β-hidroxiartemisinina (**V**) y otros dos productos hidroxilados (Zhan y otros, 2002b).

La bacteria *Streptomyces griseus* ATCC 13273 en medio de dextrosa, extracto de levadura y de soja de harina oxida la artemisinina a una cetona menos activa, la artemisitona (**X**, rendimiento del 12,5%), en 3,5 días (Liu y otros, 2006). *Penicillium simplicissimum* modificó la artemisinina en 4β-acetoxiartemisinina y 4α-hidroxiartemisinina (Goswami y otros, 2010).

X

2. Transformación de la 10-desoxoartemisinina

Los derivados semisintéticos de la artemisinina también han interesado a los investigadores que buscan posibles modificaciones microbiológicas. Por ejemplo, *U. ramanniana* 1839 en medio de dextrosa, de peptona y de extracto levadura transformó el fármaco semisintético antipalúdico 10-desoxoartemisinina (**XI**) al 4α--hidroxidesoxi-10-desoxoartemisinina inactivo (**XII**, 7,0%) y parcialmente activo el 7β-hidroxi-10-desoxoartemisinina (**XIII**, rendimiento del 10,9%) en 14 días (Khalifa y otros, 1995). *Cunninghamella elegans* ATCC 9245 en medio de extracto de malta, de sacarosa, y de peptona transformó 10-desoxoartemisinina (**XI**) en tres derivados hidroxilados, 5β-hidroxi-10-deoxoartemisinina (**XIV**, rendimiento 8,8%), 4α-hidroxidesoxi-10-deoxoartemisinina (**XII**, rendimiento)

4.6%) y 7β-hidroxi-10-desoxoartemisinina (**XIII**, rendimiento 83.9%) (Parshikov y otros, 2004b):

XI **XII**

XIII **XIV**

Medeiros y otros (2002) optimizaron las condiciones para la transformación de **XI** con *U. ramanniana* 1839 y en 14 días obtuvieron en caldo de papa/dextrosa un rendimiento del 45% de **XIII**, que a pesar de su menor actividad antimalárica puede ser útil para otras transformaciones. La formación del compuesto **XIII** estuvo acompañada por la formación de los productos **XV**, **XVI** y **XVII** (Medeiros y otros, 2002):

XV **XVI** **XVII**

Aspergillus niger en medio de extracto de malta, de sacarosa y de peptona (medio verdadero, véase por referencia Parshikov y otros, 2006) transformó 10-desoxoartemisinina (**XI**) en 7β-hidroxi-10-desoxoartemisinina (**XIII**, rendimiento 69%) 10-desoxoartemisinina (**XVIII**, rendimiento 26%) (Parshikov y otros, 2004c).

XVIII

3. Transformación del artemisiteno

El artemisiteno (**XIX**) también se puede producir químicamente a partir de artemisinina (Chaturvedi y otros, 2010). El artemisiteno fue transformado por *A. niger* NRRL

599 en medio de extracto de dextrosa-glicerol-levadura-peptona en 9α-artemisinina (**XX**), 7β-hidroxisoxi-9α-artemisinina (**XXI**) y 7β-hidroxi-9α-artemisinina (**III**), que tiene actividad antipalúdica (Orabi y otros, 1999):

XIX **XX** **XXI**

Se utilizan tres unidades de isopreno para formar los sesquiterpenoides, muchos de los cuales tienen propiedades antiinflamatorias y otras propiedades medicinales. Los medicamentos sesquiterpenoides se han utilizado en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y la malaria (Bhatti y otros, 2009; Huang y otros, 2012).

Conclusión

Los nuevos experimentos de biotransformación de artemisinina pueden ayudar a encontrar nuevas cepas de hongos para obtener medicamentos. Las biotransformaciones más útiles deberían mejorarse y ampliarse para que grandes

cantidades de nuevos metabolitos puedan estar disponibles para la investigación.

Actualmente, los derivados de artemisinina parecen ser las fuentes más prometedoras de nuevos fármacos antipalúdicos terpenoides. La ruta principal seleccionada por algunos investigadores para la preparación de derivados comienza con la reducción química del carbonilo en la posición 10 de la artemisinina para producir el compuesto antipalúdico tóxico dihidroartemisinina (Klayman, 1985; Li y otros, 1998; Chaturvedi, 2011).

El arteether puede convertirse en varios metabolitos, no solo por los sistemas de mamíferos, sino también por hongos y bacterias (Vroman y otros, 1999). Otros derivados químicos de la artemisinina pueden ser útiles en el futuro para la biosíntesis microbiana de nuevos fármacos con nuevas propiedades terapéuticas. La combinación de arteméter con el medicamento no relacionado lumefantrina es una de las cinco combinaciones basadas en artemisinina recomendadas actualmente por la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento de la malaria. (Omari y otros, 2004; O'Brien y otros, 2011). Varios laboratorios ahora están realizando investigaciones sobre moléculas de trioxaquina

híbridas que tienen dos modos de acción diferentes (Chauhan y otros, 2010), como un medicamento que combina las estructuras de artemisinina y quinina que es altamente eficaz contra *P. falciparum* (Walsh y otros, 2007).

También los híbridos de artemisinina-acridina tienen buena actividad antitumoral y antipalúdica (Jones y otros, 2009).

Los mecanismos de acción de la artemisinina y sus derivados sobre los parásitos de la malaria no se han estudiado por completo, pero existe evidencia de que el grupo endoperóxido juega un papel importante en la actividad antipalúdica (Vroman y otros, 1999; Muraleedharan y Avery, 2009; Fernández y Robert, 2011). El enlace endoperóxido se rompe bajo la influencia del hierro hemo, con la formación de un oxirradical libre y luego un carbonradical libre, que interactúa con las proteínas del parásito para causar su muerte (Chaturvedi y otros, 2010).

Algunos de los derivados de artemisinina, especialmente los dímeros de trioxano, son selectivamente citotóxicos; se ha demostrado que no solo atacan las células cancerosas al inducir la apoptosis, sino que también previenen el crecimiento tumoral por antiangiogénesis

(Beekman y otros, 1998; Posner y otros, 2006; Nakase y otros, 2008). El endoperóxido requerido para la actividad antipalúdica también parece ser necesario para la citotoxicidad hacia las líneas celulares tumorales (Beekman y otros, 1998; Meunier y Robert, 2010). Por lo tanto, en el desarrollo de procesos de biotransformación microbiana para la derivatización de la artemisinina, se debe preservar el grupo endoperóxido.

Entre los procesos de biotransformación microbiana descritos aquí, los de mayor interés son aquellos para la hidroxilación regioespecífica y estereoespecífica de artemisininas porque aumentan la solubilidad y proporcionan lugares para modificaciones adicionales (Medeiros y otros, 2002; Parshikov y otros, 2006). Los procedimientos de biotransformación microbiana se pueden usar para obtener derivados de artemisinina hidroxilados en casi cualquier posición, incluidos algunos no obtenibles por síntesis orgánica, como la 7β-hidroxiartemisinina (Parshikov y otros, 2004a; Khor y Uzir, 2011). Estos metabolitos pueden usarse para otras transformaciones químicas o biológicas que pueden dar muchos medicamentos del compuesto único. Sin embargo, debe recordarse que la estructura de los metabolitos

a menudo depende de la composición del medio nutriente (Parshikov, 2018a; 2018b).

La investigación futura sobre artemisininas antipalúdicas debería incluir estudios de la bioquímica de las biotransformaciones más útiles y de la eficacia antiplasmodial y la toxicidad de cada uno de los metabolitos. Los compuestos que son más efectivos contra cepas resistentes a los medicamentos de *P. falciparum* o *P. vivax* pueden producirse con mayores rendimientos mediante el uso de la biotecnología. Las nuevas biotransformaciones de artemisininas, tal vez combinadas con la derivatización química, pueden proporcionar formas de superar la resistencia de los parásitos a los medicamentos antipalúdicos utilizados actualmente.

Los derivados hidroxilados de artemisininas obtenidos por técnicas microbianas pueden usarse para crear moléculas híbridas basadas en moléculas de otras drogas.

Referencias

Avery M.A., Alvim-Gaston M., Rodrigues C.R., Barreiro E.J., Cohen F.E., Sabnis YA, et al. Structure-activity relationships of the antimalarial agent artemisinin. 6. The development of predictive in vitro potency models using CoMFA and HQSAR methodologies. J Med Chem. 2002; 45:292–303.

Balducci A.G., Mogosso E., Colombo G., Sonvico F., Khan N.A.K., Yuen K.H., Bettini R., Colombo P., Rossi A. Agglomerated oral dosage forms of artemisinin/β-cyclodextrin spray-dried primary microparticles showing increased dissolution rate and bioavailability. AAPS PharmSciTech. 2013; 14: 911-918.

Beekman A.C., Wierenga P.K., Woerdenbag H.J., van Uden W., Pras N., Konings A.W.T., et al. Artemisinin-derived sesquiterpene lactones as potential antitumour compounds: cytotoxic action against bone marrow and tumour cells. Planta Med. 1998; 64:615–619.

Bhatti H.N., Zubair M., Rasool N., Hassan Z., Ahmad V.U. Microbial transformation of sesquiterpenoids. Nat Prod Commun. 2009; 4:1155–1168.

Chaturvedi D., Goswami A., Saikia P.P., Barua N.C., Rao P.G. Artemisinin and its derivatives: a novel class of anti-malarial and anti-cancer agents. Chem Soc Rev. 2010; 39:435–454.

Chauhan S.S., Sharma M., Chauhan P.M.S. Trioxaquines: hybrid molecules for the treatment of malaria. Drug News Perspect. 2010; 23:632–646.

Clark R.L.. Effects of artemisinins on reticulocyte count and relationship to possible embryotoxicity in confirmed

and unconfirmed malarial patients. Birth Defects Res Part A. 2012; 94:61–75.

Das A.K. Anticancer effect of antimalarial artemisinin compounds. Ann. Med. Health Sci. Res. 1995; 5(2): 93–102.

Dondorp A.M., Yeung S., White L., Nguon C., Day N.P.J., Socheat D., et al. Artemisinin resistance: current status and scenarios for containment. Nature Rev Microbiol. 2010; 8:272–280.

Elmarakby S.A., el-Feraly F.S., Elsohly H.N., Croom E.M., Hufford C.D. Microbial transformation studies on arteannuin B. J Nat Prod. 1987; 50:903–909.

Fernández I., Robert A. Peroxide bond strength of antimalarial drugs containing an endoperoxide cycle. Relation with biological activity. Org Biomol Chem. 2011; 9:4098–4107.

Genovese R.F., Newman D.B. Understanding artemisinin-induced brainstem neurotoxicity. Arch. Toxicol. 2008; 82: 379-385.

Gordi T., Lepist E-I. Artemisinin derivatives: toxic for laboratory animals, safe for humans? Toxicol Lett. 2004; 147:99–107.

Goswami A., Saikia P.P., Barua N.C., Bordoloi M., Yadav A., Bora T.C., et al. Bio-transformation of artemisinin using soil microbe: direct C-acetoxylation of artemisinin at C-9 by *Penicillium simplicissimum*. Bioorg Med Chem Lett. 2010;.20:359–361.

Hien T.T., White N.J. Qinghaosu. Lancet. 1993;341:603–608.

Ho W.E., Peh H.Y., Chan T.K., Wong W.S. Artemisinins: Pharmacological actions beyond anti-malarial. Pharmacol. Ther. 2014; 142(1): 126–139.

Huang M., Lu J-J., Huang M-Q., Bao J-L., Chen X-P., Wang Y-T.. Terpenoids: natural products for cancer therapy. Expert Opinion Investig Drugs. 2012; 21:1801–1818.

Jones M., Mercer A.E., Stocks P.A., La Pensee L.J., Cosstick R., Park B.K., Kennedy M.E., Piantanida I., Ward S.A., Davies J., Bray P.G., Rawe S.L., Baird J., Charidza T., Janneh O., O'Neill P.M. Antitumour and antimalarial activity of artemisinin-acridine hybrids. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. V.19. N 7. P.2033-2037.

Khalifa S.I., Baker J.K., Jung M., McChesney J.D., Hufford C.D.. Microbial and mammalian metabolism studies on the semisynthetic antimalarial, deoxoartemisinin. Pharm Res. 1995; 12:1493–1498.

Khor G.K., Uzir M.H. *Saccharomyces cerevisiae*: a potential stereospecific reduction tool for biotransformation of mono- and sesquiterpenoids. Yeast. 2011; 28:93–107.

Klayman D.L. *Qinghaosu* (artemisinin): an antimalarial drug from China. Science. 1985;228:1049–1055.

Krings U., Lehnert N., Fraatz M.A., Hardebusch B., Zorn H., Berger R.G. Autoxidation versus biotransformation of α-pinene to flavors with *Pleurotus sapidus*: regioselective hydroperoxidation of α-pinene and stereoselective dehydrogenation of verbenol. J Agric Food Chem. 2009; 57:9944–9950.

Lee I-S., ElSohly H.N., Croom E.M., Hufford C.D. Microbial metabolism studies of the antimalarial sesquiterpene artemisinin. J Nat Prod. 1989; 52:337–741.

Li Q-G., Peggins J.O., Fleckenstein L.L., Masonic K., Heiffer M.H., Brewer T.G.. The pharmacokinetics and bioavailability of dihydroartemisin, arteether, artemether, artesunic acid and artelinic acid in rats. J Pharm Pharmacol. 1998; 50:173–182.

Liao F. Discovery of artemisinin (qinghaosu). Molecules. 2009; 14:5362–5366.

Liu J-H., Chen Y-G., Yu B-Y., Chen Y-J.. A novel ketone derivative of artemisinin biotransformed by *Streptomyces griseus* ATCC 13273. Bioorg Med Chem Lett. 2006; 16:1909–1912.

Luo X.D., Shen C.C. The chemistry, pharmacology, and clinical applications of qinghaosu (artemisinin) and its derivatives. Med Res Rev 1987;7:29–52

Mannan A., Ahmed I., Arshad W., Asim M.F., Qureshi R.A., Hussain I., et al. Survey of artemisinin production by diverse *Artemisia* species in northern Pakistan. Malaria J. 2010; 9:310.

Martin G.D.A., Durrant M.C., Reese P.B.. A predictive cytochrome P450 monooxygenase functional model for generic hydroxylation by *Rhizopus oryzae* ATCC 11145. J Theor Comput Chem. 2008; 7:421–433.

Medeiros S.F., Avery M.A., Avery B., Leite S.G.F., Freitas A.C.C., Williamson J.S.. Biotransformation of 10-deoxoartemisinin to its 7β-hydroxy derivative by *Mucor ramannianus*. Biotechnol Lett. 2002; 24:937–941.

Medhi B., Patyar S., Rao R.S., Byrav P., Prakash A. Pharmacokinetic and toxicological profile of artemisinin compounds: an update. Pharmacology. 2009; 84:323–332.

Meunier B., Robert A. Heme and target for trioxane-containing antimalarial drugs. Accounts Chem Res 2010; 43:1.444–451.

Muraleedharan K.M., Avery M.A. Progress in the development of peroxide-based anti-parasitic agents. Drug Discov Today. 2009; 14:793–803.

Musharraf S.G., Najeeb A., Khan S., Pervez M., Ali R.A, Choudhary MI. Microbial transformation of 5α-hydroxycaryophylla-4(12),8(13)-diene with *Macrophomina phaseolina*. J Mol Catal B Enzym. 2010; 66:156–160.

Nakase I., Lai H., Singh N.P., Sasaki T.. Anticancer properties of artemisinin derivatives and their targeted delivery by transferrin conjugation. Int J Pharmaceutics. 2008; 354:28–33. as trigger

Noedl H., Se Y., Schaecher K., Smith B.L., Socheat D., Fukuda M.M. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. N Engl J Med. 2008; 359:2619–2620.

O'Brien C., Henrich P.P., Passi N., Fidock D.A. Recent clinical and molecular insights into emerging artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum*. Curr Opin Infect Dis. 2011; 24:570–577.

Omari A.A., Gamble C., Garner P.. Artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria: a systematic review. Trop Med Int Health. 2004; 9:192–9.

Orabi K.Y., Galal A.M., Ibrahim A-R.S., El-Feraly F.S., Khalifa S.I., El-Sohly H.N.. Microbial metabolism of artemisitene. Phytochemistry. 1999; 51:257–261.

Pandey A,, Soccol C.R., Mitchell D. New developments in solid state fermentation: I-Bioprocesses and products. Process Biochem. 2000; 35:1153–69.

Parshikov I.A., Muraleedharan K,M., Avery M.A., Williamson J.S.. Transformation of artemisinin by *Cunninghamella elegans*. Appl Microbiol Biotechnol. 2004a; 64:782–786.

Parshikov I.A., Muraleedharan K.M., Miriyala B., Avery M.A., Williamson J.S. Hydroxylation of 10-deoxoartemisinin by *Cunninghamella elegans*. J Nat Prod. 2004b;.67:1595–1597.

Parshikov I.A., Miriyala B., Avery M.A., Williamson J.S. Hydroxylation of 10-deoxoartemisinin to 15-hydroxy-10-deoxoartemisinin by *Aspergillus niger*. Biotechnol Lett. 2004c; 26:607–610.

Parshikov I.A., Miriyala B., Muraleedharan KM, Illendula A, Avery MA, Williamson JS. Biocatalysis of the antimalarial artemisinin by *Mucor ramannianus* strains. Pharm Biol. 2005; 43:579–82.

Parshikov I.A., Miriyala B., Muraleedharan K.M., Avery M.A., Williamson J.S. Microbial transformation of artemisinin to 5-hydroxyartemisinin by *Eurotium amstelodami* and *Aspergillus niger*. J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 2006; 33(5): 349–352.

Parshikov I.A. Microbial conversions of terpenoids. 2015. M.: Editus, 100 p.

Parshikov I.A. Microbial Transformation of Nitrogen Containing Heterocycles. – Dallas: Primedia E-launch LLC, 2016a. − 130 p.

Parshikov I.A. Microorganisms in Chemistry of Terpenoids. – Dallas: Primedia E-launch LLC, 2016b. − 102 p.

Parshikov I.A., Hernandes-Luna C.E. Zaraisky E.I. Microbial transformation of the antimalarial and anticancer drug artemisinin by white-rot basidiomycetes. Asian Journal of Microbiology, Biotechnology and Environmental Sciences. 2018; 20(4): 1093-1096.

Parshikov I.A. Methods of Biotechnology in the Synthesis of Drugs. – 2nd. Edition. – Dallas: Primedia E-launch LLC, 2018a. −120 p.

Parshikov I.A. . Features of Antitumor and Antimalarial Artemisinins Biotransformations. – Dallas: Primedia E-launch LLC, 2018b. − 30 p.

Posner G.H., D'Angelo J., O'Neill P.M., Mercer A. Anticancer activity of artemisinin-derived trioxanes. Expert Opin Ther Patents. 2006; 16:1665–1672.

Price R.N., Douglas N.M., Anstey N.M., von Seidlein L. *Plasmodium vivax* treatments: what are we looking for? Curr Opin Infect Dis. 2011;24 :578–85.

Rustaiyan A., Nahrevanian H., Kazemi M.. Isolation of artediffusin (tehranolide) as a new antimalarial agent. Asian J Chem. 2011;23:4810–4814.

Srivastava S., Luqman S., Fatima A., Darokar M.P., Negi A.S., Kumar J.K., et al. Biotransformation of artemisinin mediated through fungal strains for obtaining derivatives with novel activities. Sci Pharm. 2009; 77:87–95.

Sutherland J.B. Degradation of hydrocarbons by yeasts and filamentous fungi. In: Arora DK, editor. Fungal Biotechnology in Agricultural, Food, and Environmental Applications. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 443–455.

Vroman J.A., Alvim-Gaston M., Avery M.A. Current progress in the chemistry, medicinal chemistry and drug design of artemisinin based antimalarials. Curr Pharm Des. 1999; 5:101–138.

Walsh J.J., Coughlan D., Heneghan N., Gaynor C., Bell A. A novel artemisinin–quinine hybrid with potent antimalarial activity. Bioorg Med Chem Lett. 2007; 17:3599–3602.

Wongsrichanalai C., Meshnick S.R. Declining artesunate-mefloquine efficacy against falciparum malaria on the Cambodia-Thailand border. Emerg Infect Dis. 2008; 14:716–719.

Zhan J., Guo H., Dai J., Zhang Y., Guo D. Microbial transformations of artemisinin by *Cunninghamella echinulata* and *Aspergillus niger*. Tetrahedron Lett. 2002a; 43:4519–4521.

Zhan J-X., Zhang Y-X., Guo H-Z., Han J., Ning L-L., Guo D-A. Microbial metabolism of artemisinin by *Mucor polymorphosporus* and *Aspergillus niger*. J Nat Prod 2002b; 65:1693–1695.

Zhan Y., Liu H., Wu Y., Wei P., Chen Z., Williamson J.S. Biotransformation of artemisinin by Aspergillus niger. Appl Microbiol Biotechnol. 2015; 99:3443-3446.

Zhan Y.,Wu Y., Xu F, Bai Y., Guan Y., Williamson J.S., Liu B. A novel dihydroxylated derivative of artemisinin from microbial transformation. Fitoterapia. 2017; 120:93-97.

CONTENIDO

Introducción	3
1. Transformación de la artemisinina	7
2. Transformación de la 10-desoxoartemisinina	13
3. Transformación del artemisiteno	15
Conclusión	16
Referencias	21

Igor A. Parshikov

Biotransformaciones de Antitumorales y Antimalariales Artemisininas

Primedia E-launch LLC
2137 Ash Grove Way Dallas, TX 75228
http://www.isbnservices.com/

Printed in the November 17, 2019
Offcet-print. Edition of 350 copies. Size: 15 x 21 cm